

9



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 328 000
A2

BF
~~328 000~~

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 89101940.8

31

Int. Cl.⁴ C07D 487/14 , C07D 487/22 ,
A61K 31/40 , A61K 31/495 ,
A61K 31/55 , //(C07D487/14,
209:00,209:00,209:00),
(C07D487/22,245:00,209:00,
209:00,209:00)

22

Anmeldetag: 03.02.89

Patentsprüche für folgende Vertragsstaaten:
ES + GR.

32

Priorität: 06.02.88 DE 3803620

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.08.89 Patentblatt 89/33

64

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71

Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzufer 16
D-1000 Berlin 10(DE)

72

Erfinder: Kleinschroth, Jürgen, Dr.
Ricarda-Huch-Strasse 11

D-7809 Denzlingen(DE)

Erfinder: Hartenstein, Johannes, Dr.
Fehrenbühl 23

D-7801 Stegen-Wittental(DE)

Erfinder: Barth, Hubert, Dr.
Rosenweg 60

D-7830 Emmendingen(DE)

Erfinder: Schächtele, Christoph, Dr.
Spechtweg 31

D-7800 Freiburg(DE)

Erfinder: Rudolph, Claus, Dr.
Riedmattenstrasse 11

D-7801 Vörsstetten(DE)

Erfinder: Weinheimer, Günter, Dr.
Sachsenstrasse 4

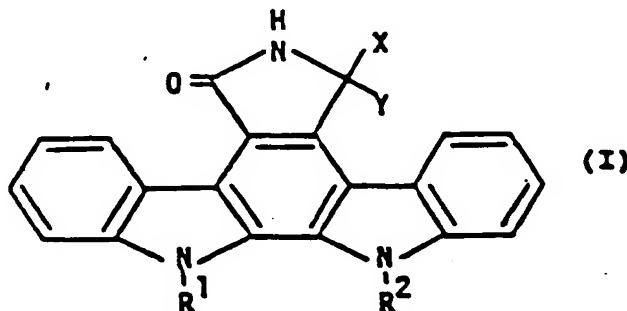
D-7809 Denzlingen(DE)

54

Indolocarbazol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

57

Die Erfindung betrifft neue Indolocarbazol-Derivate der allgemeinen Formel I



in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Benzylgruppe, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest -CH₂-CO-

Xerox Copy Centre

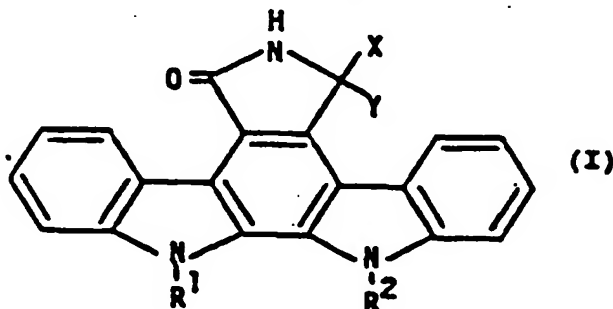
BEST AVAILABLE COPY

EP 0 328 000 A2

NR³R⁴ bei dem R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, oder R¹ und/oder R² einen Halogenalkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl-, Acetyloxyalkoxyalkyl- oder Hydroxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen, einen Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder R¹ und R² zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen bedeuten, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C₁- α -Alkoxy oder Amino, X und Y entweder gleich sind und beide jeweils Wasserstoff bedeuten, oder X und Y verschieden sind, wobei einer der Reste X oder Y für Wasserstoff steht und der andere von den beiden Resten ein Hydroxy- oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R¹, R², X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I oder von Regioisomerengemischen aus zweien dieser Verbindungen I sowie Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen I.

Indolocarbazol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Indolocarbazol-Derivate der allgemeinen Formel I

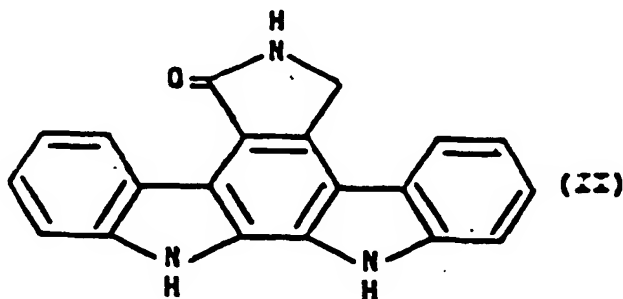


in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Benzylgruppe, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 C-Atomen, einen Rest -CH₂-CO-NR³R⁴ bei dem R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, oder R¹ und/oder R² einen Halogenalkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl-, Acetyloxyalkoxyalkyl- oder Hydroxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder R¹ und R² zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen bedeuten, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C₁-4-Alkoxy oder Amino, X und Y entweder gleich sind und beide jeweils Wasserstoff bedeuten, oder X und Y verschieden sind, wobei einer der Reste X oder Y für Wasserstoff steht und der andere von den beiden Resten eine Hydroxy- oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet,

mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R¹, R², X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I oder von Regioisomerengemischen aus zweien dieser Verbindungen I sowie Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen I.

Die Herstellung der Verbindungen I erfolgt je nach Substitution nach einem der im folgenden beschriebenen Verfahren:

A) Für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten und R¹ und R² gleich sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, oder einer der Reste R¹ oder R² für Wasserstoff steht, werden Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten, indem man ein Indolocarbazol der Formel II



mit einem oder zwei Äquivalenten einer Verbindung der allgemeinen Formel III

R⁵-X III

in der R⁵ für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 C-Atomen, einen Halogenalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen,

einen Benzoyloxyalkoxyalkyl- oder Acetyloxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen oder eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und X vorzugsweise für Halogen, insbesondere Jod, Brom und Chlor, steht,

in Gegenwart von einem oder zwei Äquivalenten von Basen wie Hydriden, Carbonaten, Hydroxiden, Oxiden oder Alkoxiden der Alkali- oder Erdalkalimetalle, oder von lithiumorganischen Verbindungen, in an sich bekannter Weise an einem oder beiden Indolstickstoffatomen alkyliert oder acyliert, oder indem man bereits eingeführte Rest R⁵ durch übliche Methoden der präparativen organischen Chemie (z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966) zu einem der Reste R¹ oder R² modifiziert, z.B. durch Hydrolyse, Etherspaltung, Amidbildung oder Reduktion.

So werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Rest -CH₂-CO-NR³R⁴ stehen, vorzugsweise durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² einen Alkoxycarbonylmethylrest bedeuten, durch Umsetzung mit Aminen der Formel HNR³R⁴ erzeugt, bei denen R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

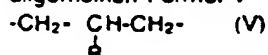
Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Hydroxyalkylrest stehen, werden vorzugsweise durch Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² einen Halogenalkylrest, insbesondere einen Bromalkyl- oder Chloralkylrest, bedeuten, oder durch Etherspaltung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Alkoxyalkylrest stehen, hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Hydroxyalkoxyalkylrest stehen, werden nach bekannten Methoden aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Benzoyloxyalkoxyalkyl- oder einen Acetyloxyalkoxyalkylrest stehen, hergestellt. Besonders bevorzugte Hydroxyalkoxyalkylreste sind der 2-Hydroxyethoxymethyl- und der 3-Hydroxypropoxymethylrest.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen N,N-disubstituierten 3-Amino-2-hydroxypropylrest stehen, werden vorzugsweise durch Alkylierung des Indolocarbazols der Formel II mit 1,1-disubstituierten 3-Hydroxyazetidiniumhalogeniden (J. Org. Chem. 1968, 523) hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und R² zusammen einen Alkylenrest -(CH₂)_n- mit n = 2 bis 4 bedeuten, werden durch Umsetzung des Indolocarbazols der Formel II mit zwei Äquivalenten einer der oben angegebenen Basen und einem Äquivalent eines Dihalogenalkans, vorzugsweise eines Dibromalkans, erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und R² zusammen einen Propylenrest der allgemeinen Formel V



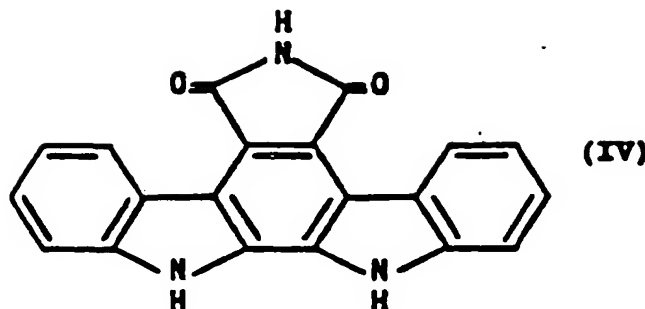
bedeuten, bei dem R für Hydroxy, C₁-4-Alkoxy oder Amino steht, werden durch Umsetzung des Indolocarbazols der Formel II mit zwei Äquivalenten einer der oben angegebenen Basen und Epichlorhydrin oder Epibromhydrin erhalten, wobei der zunächst gebildete hydroxysubstituierte Propylenrest nach bekannten Methoden in C₁-4-Alkoxy- oder Aminosubstituierte Propylenreste übergeführt werden kann.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R¹ und/oder R² für einen Methyl- oder Ethylrest stehen, können auch durch Alkylierung mit Dimethyl- oder Diethylsulfat in bekannter Weise hergestellt werden.

Das beschriebene Verfahren der Alkylierung oder Acylierung des Indolocarbazols der Formel II in Gegenwart von Basen mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln ist überraschend, da es nicht absehbar war, daß die Einführung von einem oder zwei Resten R⁵ selektiv an den Indol-Stickstoffatomen und nicht am Stickstoffatom des Lactamrings erfolgt.

B) Für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten, R¹ und R² verschieden sind und weder R¹ noch R² Wasserstoff bedeutet, werden Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach Verfahren A) hergestellt wurden, bei denen entweder R¹ oder R² eine der für R⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt und der andere der beiden Reste R¹ oder R² für Wasserstoff steht, mit Verbindungen I', bei denen R⁵ eine andere der für R⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt, in Gegenwart von Basen, analoger Weise wie bei Verfahren A) hergestellt und gegebenenfalls einer oder beide der Reste mit der Bedeutung von R⁵, wie in Verfahren A) beschrieben, zu einem der Reste R¹ oder R² modifiziert.

C) Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X oder Y eine Hydroxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, werden durch Reduktion des Imids der Formel IV



hergestellt. Als bevorzugte Reduktionsmittel werden Zinkamalgam/Chlorwasserstoffgas in C1-C4-Alkoholen oder Zinkamalgam in Eisessig verwendet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X oder Y eine C1-C4-Alkoxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, werden entweder durch Reduktion des Imids der Formel IV in C1-C4-Alkoholen, vorzugsweise Zinkamalgam/Chlorwasserstoffgas, oder durch säurekatalysierte Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X oder Y eine Hydroxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, mit C1-C4-Alkoholen in wasserfreiem Medium, hergestellt.

Falls bei der Reduktion mit Zinkamalgam/Chlorwasserstoffgas in C1-C4-Alkoholen Gemische von Verbindungen der allgemeinen Formel I anfallen, bei denen X oder Y entweder eine Hydroxy- oder eine C1-C4-Alkoxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, können diese durch übliche Verfahren wie Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X oder Y eine Hydroxy- oder eine C1-C4-Alkoxygruppe und R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, können anschließend gegebenenfalls nach Verfahren A) oder B) zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen X oder Y eine Hydroxy- oder eine C1-C4-Alkoxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff und R¹ und R² eine der oben angegebenen Definitionen, jedoch nicht beide gleichzeitig Wasserstoff, bedeuten, alkyliert oder acyliert werden.

Für R¹ und/oder R² besonders geeignete unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppen mit bis zu 12 C-Atomen sind unsubstituierte Aminoalkylgruppen, wie ein 2-Aminoethyl-, ein 3-Aminopropyl- oder ein 1-Amino-2-propylrest, N,N-Dialkylaminoalkyl- oder N,N-Alkylbenzylaminoalkylgruppen mit C1-C4-Alkylsubstituenten an den Stickstoffatomen und 1-4 C-Atomen in der Alkylkette, wobei die Alkylketten durch weitere C1-C4-Alkylreste, C1-C4-Alkoxygruppen oder eine Hydroxygruppe substituiert sein können, insbesondere ein 2-Dimethylaminoethyl-, ein 3-Dimethylamino-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-propyl-, ein 2-Diethylaminoethyl-, ein 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethyl-, ein 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propyl- oder ein 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propylrest, ein 3-Diethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Diethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 4-Dimethylamino-3-methoxy-2-butylrest oder eine 2-Piperidinoethyl-, eine 3-Piperidinopropyl-, eine 2-Pyrrolidinoethyl-, eine 3-Pyrrolidinopropyl-, eine 2-Morpholinoethyl-, eine 3-Morpholinopropyl-, eine Pyrrolidin-2-ylmethyl-, eine N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, eine Piperidin-2-ylmethyl-, eine N-Methyl-piperidin-2-ylmethylgruppe oder eine unsubstituierte oder am Stickstoffatom durch C₁₋₄-Alkyl substituierte Piperazinoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylkette.

Weitere für R¹ und/oder R² besonders geeignete Reste sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und n-Butyl, Methoxycarbonylmethylgruppen, Benzylgruppen, 2-Methoxyethylgruppen, Acetylgruppen oder auch eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, insbesondere eine Butylengruppe oder eine hydroxysubstituierte Propylengruppe, welche R¹ und R² zusammen bilden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Verfahren A), B) oder C), bei denen R¹ und R² verschieden sind, können als Regioisomerengemische verwendet werden. Durch bekannte Trennverfahren wie Kristallisation oder Chromatographie können die beiden Regioisomeren getrennt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein chirales Zentrum aufweisen, können als Stereoisomerengemische oder in Form der Enantiomeren verwendet werden. Die Enantiomeren können nach den für optische Trennungen von Stereoisomeren verwendeten üblichen Verfahren erhalten werden.

Basische Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche ein basisches Zentrum an R¹ oder R²

aufweisen, werden zum Zwecke der Reinigung und aus galenischen Gründen bevorzugt in kristalline, pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Die Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren erhalten.

Als Säuren kommen z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Malonsäure oder Bernsteinsäure in Frage.

Die Herstellung der als Ausgangsmaterial dienenden Indolocarbazole der Formeln II und IV in der Literatur beschrieben oder kann in analoger Weise durchgeführt werden (Heterocycles 1983, 20, 469; Tetrahedron Letters 1983, 1441).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren von Proteinkinasen wie der Proteinkinase C. So zeigt z.B. die Verbindung von Beispiel 1a im Enzym-Assay der mit Phosphatidylserin und Diacylglycerol aktivierten Proteinkinase C eine 50 %ige Inhibierung bei einer Konzentration von 66 Nanomol/Liter. Der Versuch wurde gemäß EP-OS-0 255 126 (Hemmung von Proteinkinase C) durchgeführt. Es sind zwar schon Indolocarbazole als Inhibitoren der Proteinkinase C beschrieben worden (J. Antibiot. 1977, 30, 275; Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988, 135, 397). Dabei handelt es sich aber hauptsächlich um Indolocarbazol-N,N-glykoside mikrobiellen oder semisynthetischen Ursprungs.

Die Proteinkinase C spielt für die intracelluläre Signaltransduktion eine wichtige Schlüsselrolle und ist eng mit der Regulation von kontraktile, sekretorischen und proliferativen Prozessen verknüpft. Aufgrund dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems verwendet werden. Die Verbindungen können in der jeweils geeigneten Formulierung enteral oder parenteral in Dosen von 1 bis 50 mg/kg verabreicht werden.

Beispiele

Beispiel 1

6.7.12.13-Tetrahydro-5-oxo-12.13-dipropyl-5H-indolo[2.3-a] pyrrolo-[3.4-c]carbazol

20 mg (0,67 mmol) Natriumhydrid (80%ig in Mineralöl) werden in 10 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert und 100 mg (0,32 mmol) 6.7.12.13-Tetrahydro-5-oxo-5H-indolo[2.3-a]pyrrolo[3.4-c] carbazol portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, dann werden 120 mg (0,71 mmol) n-Propyljodid zugefügt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abrotiert und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat 1:1 chromatographiert. Die Fraktion mit dem Rf 0,4 wird isoliert, mit Diisopropylether verrührt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert.

Man erhält 6.7.12.13-Tetrahydro-5-oxo-12.13-dipropyl-5H-indolo[2.3-a]pyrrolo[3.4-c]carbazol in form beiger Kristalle vom Schmp. 180-185 °C (Zers.), Ausbeute 43%.

In analoger Weise erhält man

12.13-Diethyl-6.7.12.13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo[2.3-a] pyrrolo-[3.4-c]carbazol (1.a)

Schmp. > 225 °C (Zers.) aus Diisopropylether, Ausbeute 32%.

Mit zwei Äquivalenten Natriumhydrid und einem Äquivalent 1,4-Dibrombutan wird in analoger Weise erhalten:

12.13-Butano-6.7.12.13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo[2.3-a]pyrrolo[3.4-c]carbazol (1.b)

Schmp. > 300 °C aus Diisopropylether, Ausbeute 53%.

In analoger Weise erhält man

12.13-Dibenzyl-6.7.12.13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo[2.3-a] pyrrolo-[3.4-c]carbazol (1.c)

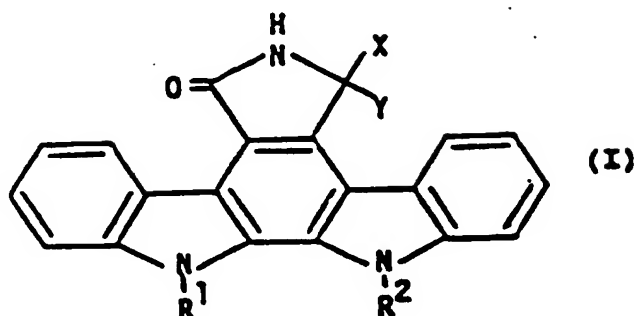
Schmp. > 250 °C (Zers.) aus Diisopropylether, Ausbeute 33%.

12.13-Dioctadecyl-6.7.12.13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo[2.3-a] pyrrolo-[3.4-c]carbazol (1.d)

Schmp. 101-103 °C aus Diisopropylether/Ethylacetat, Ausbeute 42%.

Ansprüche

1.) Indolocarbazol-Derivate der allgemeinen Formel I

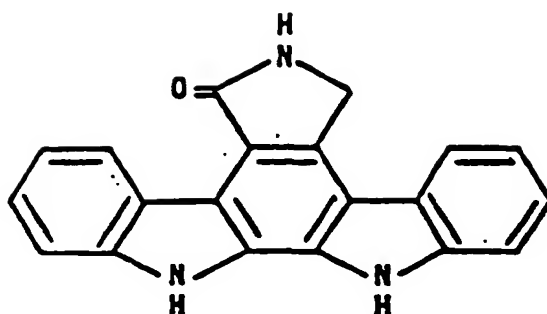


in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Benzylgruppe, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest -CH₂-CO-NR³R⁴ bei dem R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, oder R¹ und/oder R² einen Halogenalkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl-, Acetyloxyalkoxyalkyl- oder Hydroxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder R¹ und R² zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen bedeuten, die durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, X und Y entweder gleich sind und beide jeweils Wasserstoff bedeuten, oder X und Y verschieden sind, wobei einer der Reste X oder Y für Wasserstoff steht und der andere von den beiden Resten eine Hydroxy- oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R¹, R², X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in welchen R¹ und/oder R² Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- und n-Butyl-, Methoxycarbonylmethylgruppen, Benzylgruppen, 2-Methoxyethylgruppen, Acetylgruppen, ein 2-Aminoethyl-, ein 3-Aminopropyl- oder ein 1-Amino-2-propylrest, ein 2-Dimethylaminoethyl-, ein 3-Dimethylamino-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-propyl-, ein 2-Diethylaminoethyl-, ein 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethyl-, ein 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propyl- oder ein 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propylrest, ein 3-Diethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Diethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 4-Dimethylamino-3-methoxy-2-butylrest oder eine 2-Piperidinoethyl-, eine 3-Piperidinopropyl-, eine 2-Pyrrolidinoethyl-, eine 3-Pyrrolidinopropyl-, eine 2-Morpholinoethyl-, eine 3-Morpholinopropyl-, eine Pyrrolidin-2-ylmethyl- oder eine N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, eine Piperidin-2-ylmethyl-, eine N-Methyl-piperidin-2-ylmethylgruppe oder eine unsubstituierte oder am Stickstoffatom durch C₁₋₄-Alkyl substituierte Piperazinoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylkette oder R¹ und R² zusammen eine unsubstituierte oder hydroxysubstituierte Butylen- oder Propylengruppe bilden, bedeuten.

3.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) Für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten und R¹ und R² gleich sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, oder einer der Reste R¹ oder R² für Wasserstoff steht ein Indolocarbazol der Formel II



(II)

mit einem oder zwei Äquivalenten einer Verbindung der allgemeinen Formel III

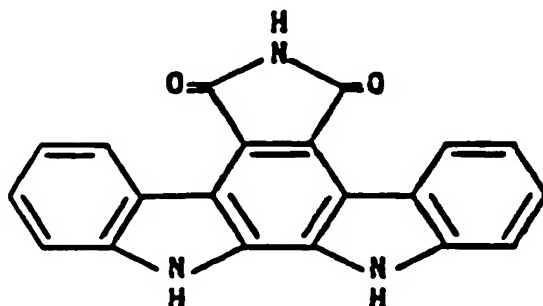
R^5-X III

in der R^5 für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxycarbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Halogenalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl- oder Acetyloxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen oder eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und X vorzugsweise für Halogen, insbesondere Jod, Brom und Chlor, oder in der R^5-X für ein 1,1-disubstituiertes 3-Hydroxyazetidiniumhalogenid steht,

in Gegenwart von einem oder zwei Äquivalenten einer Base in an sich bekannter Weise an einem oder beiden Indolstickstoffatomen alkyliert oder acyliert, oder indem man bereits eingeführte Reste R^5 durch Hydrolyse, Etherspaltung, Amidbildung oder Reduktion in die Reste R^1 oder R^2 überführt, oder

B) daß man für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten, R^1 und R^2 verschieden sind und weder R^1 noch R^2 Wasserstoff bedeutet, Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach Verfahren A) hergestellt wurden, bei denen entweder R^1 oder R^2 eine der für R^5 angegebenen Bedeutungen besitzt und der andere der beiden Reste R^1 oder R^2 für Wasserstoff steht, mit Verbindungen III, bei denen R^5 eine andere der für R^5 angegebenen Bedeutungen besitzt, in Gegenwart von Basen in analoger Weise wie bei Verfahren A) herstellt und gegebenenfalls einer oder beide der Reste mit der Bedeutung von R^5 , wie in Verfahren A) beschrieben, zu einem der Reste R^1 oder R^2 modifiziert oder

C) daß man für den Fall, daß in der allgemeinen Formel I X oder Y eine Hydroxygruppe oder eine C1-C4-Alkoxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, ein Imid der Formel IV



(IV)

reduziert,

und die so nach den Varianten A, B, oder C erhaltenen Verbindungen I gegebenenfalls mit Säure in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

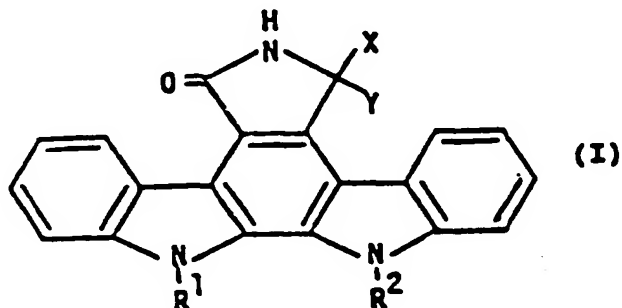
4.) Arzneimittel mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff.

5.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertonie, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

6.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

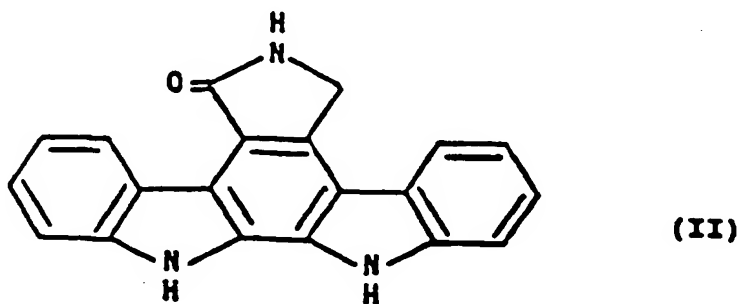
Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1) Verfahren zur Herstellung von Indolocarbazol-Derivate der allgemeinen Formel I



in welcher R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Benzylgruppe, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest $-CH_2-CO-NR^3R^4$ bei dem R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, oder R^1 und/oder R^2 einen Halogenalkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl-, Acetyloxyalkoxyalkyl- oder Hydroxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder R^1 und R^2 zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen bedeuten, die durch Hydroxy, C_1 -Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, X und Y entweder gleich sind und beide jeweils Wasserstoff bedeuten, oder X und Y verschieden sind, wobei einer der Reste X oder Y für Wasserstoff steht und der andere von den beiden Resten eine Hydroxy- oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R^1 , R^2 , X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) Für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten und R^1 und R^2 gleich sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, oder einer der Reste R^1 oder R^2 für Wasserstoff steht ein Indolocarbazol der Formel II



mit einem oder zwei Äquivalenten einer Verbindung der allgemeinen Formel III

R^5-X III

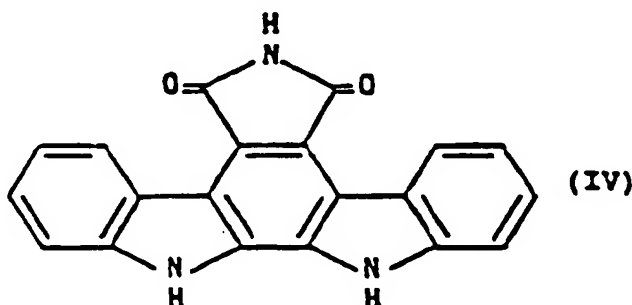
in der R^5 für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Halogenalkyl- oder Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, einen Benzoyloxyalkoxyalkyl- oder Acetyloxyalkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 11 C-Atomen oder eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und X vorzugsweise für Halogen, insbesondere Jod, Brom und Chlor, oder in der R^5 -

X für ein 1,1-disubstituiertes 3-Hydroxyazetidiniumhalogenid steht,

In Gegenwart von einem oder zwei Äquivalenten einer Base in an sich bekannter Weise an einem oder beiden Indolstickstoffatomen alkyliert oder acyliert, oder indem man bereits eingeführte Reste R³ durch Hydrolyse, Etherspaltung, Amidbildung oder Reduktion in die Reste R¹ oder R² überführt, oder

5 B) daß man für den Fall, daß X und Y Wasserstoff bedeuten, R¹ und R² verschieden sind und weder R¹ noch R² Wasserstoff bedeutet, Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach Verfahren A) hergestellt wurden, bei denen entweder R¹ oder R² eine der für R³ angegebenen Bedeutungen besitzt und der andere der beiden Reste R¹ oder R² für Wasserstoff steht, mit Verbindungen III, bei denen R³ eine andere der für R³ angegebenen Bedeutungen besitzt, in
10 Gegenwart von Basen in analoger Weise wie bei Verfahren A) herstellt und gegebenenfalls einer oder beide der Reste mit der Bedeutung von R³, wie in Verfahren A) beschrieben, zu einem der Reste R¹ oder R² modifiziert oder

C) daß man für den Fall, daß in der allgemeinen Formel I X oder Y eine Hydroxygruppe oder eine C1-C4-Alkoxygruppe und der andere der beiden Reste Wasserstoff bedeuten, ein Imid der Formel IV



reduziert.

30 und die so nach den Varianten A, B, oder C erhaltenen Verbindungen I gewünschtenfalls mit Säure in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

2.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in welchen R¹ und/oder R² Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- und n-Butyl-, Methoxycarbonylmethylgruppen, Benzylgruppen, 2-Methoxyethylgruppen, Acetylgruppen, ein 2-Aminoethyl-, ein 3-Aminopropyl- oder ein 1-Amino-2-propylrest, ein 2-Dimethylaminoethyl-, ein 3-Dimethylamino-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-propyl-, ein 2-Diethylaminoethyl-, ein 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethyl-, ein 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propyl- oder ein 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propylrest, ein 3-Diethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-Dimethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Diethylamino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-Piperidino-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-methoxy-1-propyl-, ein 3-(N-Methylamino)-2-hydroxy-1-propyl-, ein 4-Dimethylamino-3-methoxy-2-butylrest oder eine 2-Piperidinoethyl-, eine 3-Piperidinopropyl-, eine 2-Pyrrolidinoethyl-, eine 3-Pyrrolidinopropyl-, eine 2-Morpholinoethyl-, eine 3-Morpholinopropyl-, eine Pyrrolidin-2-ylmethyl- oder eine N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, eine Piperidin-2-ylmethyl-, eine N-Methyl-piperidin-2-ylmethylgruppe oder eine unsubstituierte oder am Stickstoffatom durch C₁₋₄-Alkyl substituierte Piperazinoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylkette, oder R¹ und R² zusammen eine unsubstituierte oder hydroxysubstituierte Butylen- oder Propylengruppe, bilden, bedeuten.

3.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

Code: 166-25772

EUROPEAN PATENT OFFICE
EUROPEAN PATENT NO. 0 328 000 A2

Int. Cl.⁴:

C07D 487/14
C07D 487/22
A61K 31/40
A61K 31/495
A61K 31/55
//(C07D487/14
209:00
209:00
209:00)
(C07D487/22
245:00
209:00
209:00
209:00)

Application No.:

89101940.8

Filing Date:

February 3, 1989

Application Publication
Date:

August 16, 1989; Patent
Bulletin 89/33

Priority -

Date:
Country:
No.:

February 6, 1988
West Germany
3803620

Designated Contracting States:

Austria, Belgium,
Switzerland, West
Germany, Spain, France,
Great Britain, Greece,
Italy, Liechtenstein,
Luxemburg, Netherlands,
Sweden

Patent Claims for the
Following Contracting
States:

Spain + Greece

Applicant:

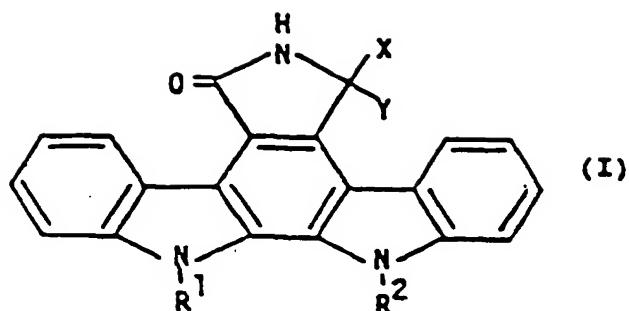
GOEDECKE
AKTIENGESELLSCHAFT,
Salzufer 16, D-1000
Berlin 10 (West Germany)

Inventors:

Juergen Kleinschroth,
Ricarda-Huch-Strasse 11,
D-7809 Denzlingen;
Johannes Hartenstein,
Fohrenbuehl 23, D-7801
Stegen-Wittental; Hubert
Barth, Rosenweg 60, D-
7830 Emmendingen;
Christoph Schaechtele,
Spechtweg 31, D-7800
Freiburg; Claus Rudolph,
Riedmattenstrasse 11, D-
7801 Voerstetten; Guenter
Weinheimer,
Sachsenstrasse 4, D-7809
Denzlingen (West Germany)

INDOLOCARBAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR
THEIR PREPARATION, AND DRUGS THAT
CONTAIN SUCH DERIVATIVES

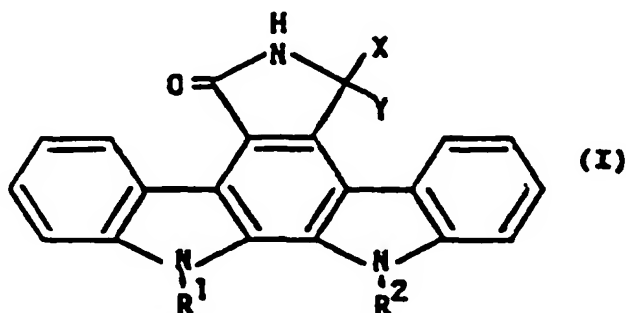
The invention concerns new indolocarbazole derivatives of
general formula I:



in which R^1 and R^2 are the same or different, and stand for hydrogen, a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, a benzyl group, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with up to 6 C atoms, a radical $-CH_2-CO-NR^3R^4$, in which R^3 and R^4 are the same or different, and stand for hydrogen, an alkyl group with 1 to 4 C atoms, or a benzyl group; or R^1 and/or R^2 represent a haloalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms each, a benzoyloxyalkoxyalkyl, acetyloxyalkoxyalkyl, or hydroxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, an acyl group with 1 to 4 C atoms; or R^1 and R^2 together represent an alkylene group with 2 to 4 C atoms, possibly

substituted with hydroxy, C_{1-4} alkoxy or amino; X and Y are either the same and both represent hydrogen, or X and Y are different, wherein one of the radicals X or Y stands for hydrogen, and the other of the two radicals represents a hydroxy or an alkoxy group with up to 4 C atoms, provided that not all radicals R^1 , R^2 , X, and Y simultaneously represent hydrogen, and their pharmacologically innocuous salts, a method for the preparation of compounds I or of regio[selective] isomer mixtures of two of these compounds I, and drugs containing at least one of these compounds I.

The invention concerns new indolocarbazole derivatives of general formula I:

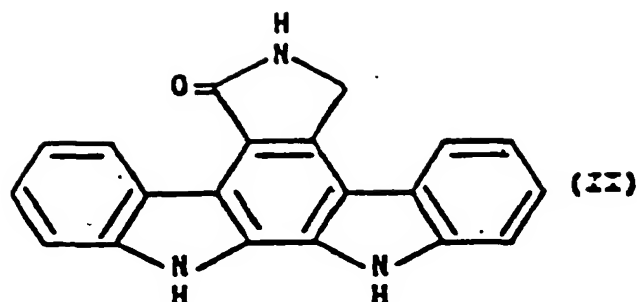


in which R^1 and R^2 are the same or different, and stand for hydrogen, a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, a benzyl group, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxy-carbonylalkyl radical with up to 6, preferably with up to 4 C atoms, a radical $-CH_2-CO-NR^3R^4$, in which R^3 and R^4 are the same or different, and

stand for hydrogen, an alkyl group with 1 to 4 C atoms, or a benzyl group; or R¹ and/or R² represent a haloalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl, acetyloxyalkoxyalkyl, or hydroxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, an acyl group with 1 to 4 C atoms; or R¹ and R² together represent an alkylene group with 2 to 4 C atoms, possibly substituted with hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, or amino; X and Y either are the same and both represent hydrogen, or X and Y are different, wherein one of the radicals X or Y stands for hydrogen, and the other of the two radicals represents a hydroxy or an alkoxy group with up to 4 C atoms, provided that not all radicals R¹, R², X, and Y simultaneously represent hydrogen, and their pharmacologically innocuous salts, methods for the preparation of compounds I or of regio[selective] isomer mixtures of two of these Compounds I and drugs containing at least one of cI.

The preparation of compounds I takes place, depending on the substitution, according to one of the methods described below:

A) for the case in which X and Y represent hydrogen, and R¹ and R² are the same, but do not represent hydrogen, or one of the radicals R¹ or R² stands for hydrogen, with compounds of general formula I being obtained by alkylating or acylating, in a manner that is in fact well known, on one or both indole nitrogen atoms, an indolocarbazole of formula II:



with one or two equivalents of a compound of general formula III:
 R^5-X III

in which R^5 stands for a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with up to 6, preferably with up to 4 C atoms, a haloalkyl or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl or acetyloxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, or an acyl group with 1 to 4 C atoms, and X preferably stands for a halogen, in particular iodine, bromine, and chlorine, in the presence of one or two equivalents of bases, such as hydrides, carbonates, hydroxides, oxides, or alkoxides of the alkali metals or alkaline earth metals, or of lithium-organic compounds, or by modifying the already introduced radical R^5 by the usual methods of preparative organic chemistry (for example, Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966) to form one of radicals R^1 or R^2 , for example, by hydrolysis, ether cleavage, amide formation, or reduction.

Thus, compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for a radical $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$, preferably by the reaction of compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 represent an alkoxycarbonylmethyl radical, are produced by a reaction with amines of formula HNR^3R^4 , in which R^3 and R^4 have the meanings indicated above.

Compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for a hydroxyalkyl radical, are preferably prepared by the hydrolysis of compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 represent a haloalkyl radical, in particular a bromoalkyl or chloroalkyl radical, or by the ether cleavage of compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for an alkoxyalkyl radical.

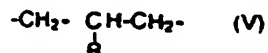
Compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for a hydroxyalkoxyalkyl radical, are prepared according to known methods from compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for a benzoyloxyalkoxyalkyl or an acetyloxyalkoxyalkyl radical. Particularly preferred hydroxyalkoxyalkyl radicals are the 2-hydroxyethoxymethyl and 3-hydroxypropoxymethyl radicals.

Compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for an N,N-disubstituted 3-amino-2-hydroxypropyl radical, are preferably prepared by the alkylation of the indolocarbazole of formula II with 1,1-disubstituted 3-hydroxyazetidinium halides (J. Org. Chem. 1968, 523).

Compounds of general formula I, in which R^1 and R^2 together represent an alkylene radical $-(\text{CH}_2)_n-$ with $n = 2$ to 4 , are obtained by the reaction of the indolocarbazole of formula II

with two equivalents of one of the aforementioned bases and an equivalent of a dihaloalkane, preferably a dibromoalkane.

Compounds of general formula I, in which R^1 and R^2 , together, represent a propylene radical of general formula V:



in which R stands for hydroxy, C_{1-4} alkoxy, or amino, are obtained by the reaction of the indolocarbazole of formula II with two equivalents of one of the aforementioned bases and epichlorohydrin or epibromohydrin, wherein the initially formed hydroxy-substituted propylene radical can be converted into C_{1-4} alkoxy- or amino-substituted propylene radicals according to known methods.

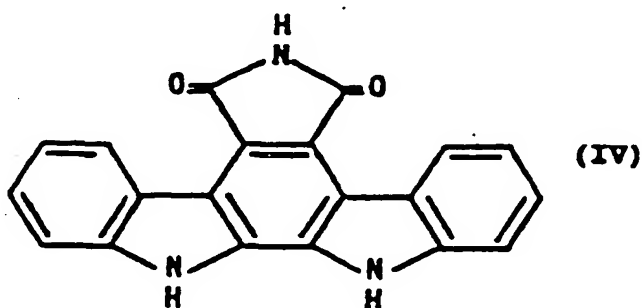
Compounds of general formula I, in which R^1 and/or R^2 stand for a methyl or ethyl radical, can also be prepared by alkylation with dimethyl or diethyl sulfate in a known manner.

The described method for the alkylation or acylation of the indolocarbazole of formula II in the presence of bases with alkylation or acylation agents is surprising, since it was not foreseeable that the introduction of one or two radicals R^1 takes place selectively on the indole nitrogen atoms and not on the nitrogen atom of the lactam ring.

B) For cases in which X and Y represent hydrogen, R^1 and R^2 are different, and neither R^1 nor R^2 represents nitrogen, compounds of general formula I are prepared by the reaction of compounds of general formula I [sic], which were prepared according to method A), in which either R^1 or R^2 has one of the

meanings indicated for R^5 , and the other of the two radicals R^1 or R^2 stands for hydrogen, with compounds [illegible], in which R^5 has another of the meanings indicated for R^5 , in the presence of bases in a manner analogous to method A), and possibly one or both of the radicals with the meaning of R^5 are modified to form one of radicals R^1 or R^2 , as described in method A).

C) Compounds of general formula I, in which X or Y represents a hydroxy group and the other of the two radicals represents hydrogen, are prepared by the reduction of the amide of formula IV:



Zinc amalgam/hydrogen chloride gas in C_1 - C_4 alcohols, or zinc amalgam in glacial acetic acid, is used as the preferred reducing agent.

Compounds of general formula I, in which X or Y represents a C_1 - C_4 alkoxy group and the other of the two radicals represents hydrogen, are either prepared by a reduction of the imide of

formula IV in C_1-C_4 alcohols, preferably zinc amalgam/hydrogen chloride gas, or by the acid-catalyzed reaction of compounds of general formula I, in which X or Y represents a hydroxy group and the other of the two radicals represents hydrogen, with C_1-C_4 alcohols in a nonaqueous medium.

If, during the reaction with zinc amalgam/hydrogen chloride gas in C_1-C_4 alcohols, mixtures of compounds of general formula I are formed, in which X or Y either represents a hydroxy or a C_1-C_4 alkoxy group and the other of the two radicals is hydrogen, they can be separated by the usual methods, such as crystallization or chromatography.

The compounds of general formula I thus obtained, in which X or Y represents a hydroxy or a C_1-C_4 alkoxy group, and R^1 and R^2 represent hydrogen, can subsequently be alkylated or acylated, possibly according to methods A) or B), to form compounds of general formula I, in which X or Y is a hydroxy or a C_1-C_4 alkoxy group and the other of the two radicals is hydrogen; and R^1 and R^2 , according to one of the aforementioned definitions, but not both simultaneously, can be hydrogen and the other an alkyl or acyl group.

Unsubstituted or substituted aminoalkyl groups that have up to 12 C atoms and are particularly suitable for R^1 and/or R^2 are unsubstituted aminoalkyl groups such as a 2-aminoethyl, 3-aminopropyl or 1-amino-2-propyl radical, N,N-dialkylaminoalkyl or N,N-alkylbenzylaminoalkyl groups with C_1-C_4 alkyl substituents on the nitrogen atoms and 1-4 C atoms in the alkyl chain, wherein the alkyl chains can be substituted with other C_1-C_4 alkyl radicals, C_1-C_4 alkoxy group, or a hydroxy group, in particular 2-

dimethylaminoethyl, 3-dimethylamino-1-propyl, 3-dimethylamino-2-propyl, 2-diethylaminoethyl, 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)propyl, or 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl radical; 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-piperidino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-diethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-piperidino-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, or 4-dimethylamino-3-methoxy-2-butyl radical; or 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-pyrrolidinoethyl, 3-pyrrolidinopropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, pyrrolidin-2-yl-methyl, N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl, piperidin-2-yl-methyl, or N-methylpiperidin-2-yl-methyl group; or a piperazinoalkyl group that has 1 to 4 C atoms in the alkyl chain and is unsubstituted or substituted at the nitrogen atom with a C₁₋₄ alkyl.

Other radicals that are particularly suitable for R¹ and/or R² are straight-chained or branched alkyl groups with 1 to 4 C atoms, in particular methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, and n-butyl groups, as well as methoxycarbonylmethyl groups, benzyl groups, 2-methoxyethyl groups, acetyl groups, or an alkylene group with 2 to 4 C atoms, in particular a butylene group or a hydroxy-substituted propylene group, which R¹ and R² form together.

Compounds of general formula I according to methods A), B), or C), in which R¹ and R² are different, can be used as regio[selective] isomer mixtures. The two regio isomers can be

separated by known separation methods, such as crystallization or chromatography.

Compounds of general formula I, which have a chiral center, can be used as stereoisomer mixtures or in the form of enantiomers. The enantiomers can be obtained according to the usual methods used for the optical separations of stereoisomers.

Basic compounds of general formula I, which have a basic center on R¹ or R², are preferably converted into crystalline, pharmacologically compatible salts for the purpose of purification and for galenic reasons. The salts are obtained in the usual manner by the neutralization of the bases with corresponding inorganic or organic acids.

Acids that can be taken into consideration are, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, citric acid, malic acid, salicylic acid, ascorbic acid, malonic acid, or succinic acid.

The preparation of the indolocarbazoles used as starting material and having formulas II' and IV are described in the literature or can be carried out in an analogous manner (Heterocycles 1983, 20, 469; Tetrahedron Letters 1983, 1441).

The compounds in accordance with the invention are potent inhibitors of protein kinases, such as protein kinase C. Thus, for example, the compound of Example 1a in the enzyme assay of protein kinase C, activated with phosphatidylserine and diacylglycerol, exhibits a 50% inhibition with a concentration of 66 nmol/L. The experiment was carried out according to European Patent No. 0 255 126 [Offenlegungsschrift] (inhibition of protein

kinase C). Indolocarbazoles have already been described as inhibitors of protein kinase C (J. Antibiot. 1977, 30, 275; Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986, 135, 197). However, here we are dealing mainly with indolocarbazole N,N-glycosides of microbial or semisynthetic origin.

For the intracellular signal transduction, protein kinase C plays an important key role and is closely connected with the regulation of contractile, secretory, and proliferative processes. On the basis of these properties, the compounds in accordance with the invention can be used to treat heart and vascular diseases, such as thrombosis, arteriosclerosis, and hypertension, as well as inflammation processes, allergies, cancer, and certain types of degenerative damage of the central nervous system. The compounds can be administered in a suitable formulation, enterally or parenterally, in dosages of 1 to 50 mg/kg.

Examples

Example 1

6,7,12,13-Tetrahydro-5-oxo-12,13-dipropyl-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo-(3,4-c)carbazole

20 mg (0.67 mmol) of sodium hydride (80% in mineral oil) are suspended in 10 mL of dry dimethylformamide and 100 mg (0.32 mmol) of 6,7,12,13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo(3,4-c)carbazole are added in portions at room temperature. After the gas evolution has ceased, stirring is carried out at room temperature for 1 h; then 120 mg (0.71 mmol) of n-propyl iodide are added and stirring is carried out at room temperature for 16

h. The solvent is eliminated on a rotary vacuum evaporator, then the residue is chromatographed on silica gel with toluene:ethyl acetate at 1:1. The fraction, isolated with R_f 0.4, is stirred with diisopropyl ether. The formed crystals are filtered off.

6,7,12,13-Tetrahydro-5-oxo-12,13-dipropyl-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo(3,4-c)carbazole are obtained in the form of pasty crystals with a melting point of 180-185°C (decomposition), yield 43%.

In an analogous manner, one obtains

12,13-diethyl-6,7,12,13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo-(3,4-c)carbazole (1.a)

Melting point > 225°C (decomposition) from diisopropyl ether, yield 32%.

With two equivalents of sodium hydride and one equivalent of 1,4-dibromobutane, the following is obtained in an analogous manner:

12,13-butano-6,7,12,13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo(3,4-c)carbazole (1.b)

Melting point > 300°C from diisopropyl ether, yield 53%.

In an analogous manner, one obtains

12,13-dibenzyl-6,7,12,13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo-(3,4-c)carbazole (1.c)

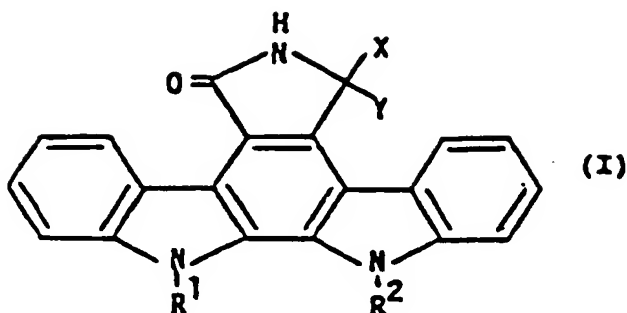
Melting point > 250°C (decomposition) from diisopropyl ether, yield 33%;

12,13-dioctadecyl-6,7,12,13-tetrahydro-5-oxo-5H-indolo(2,3-a)pyrrolo-(3,4-c)carbazole (1.d)

Melting point 101-103°C from diisopropyl ether/ethyl acetate, yield 42%.

Claims

1. Indolocarbazole derivatives of general formula I:



in which R^1 and R^2 are the same or different and stand for hydrogen, a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, a benzyl group, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with up to 6 atoms, a radical $-CH_2-CO-NR^3R^4$, in which R^3 and R^4 are the same or different, and stand for hydrogen, an alkyl group with 1 to 4 C atoms, or a benzyl group; or R^1 and/or R^2 represent a haloalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl, acetyloxyalkoxyalkyl, or hydroxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, an acyl group with 1 to 4 C atoms; or R^1 and R^2 , together, represent an alkylene group with 2 to 4 C atoms, which can be substituted with hydroxy, C_{1-4} alkoxy, or amino; X and Y are either the same and both represent hydrogen, or X and Y are

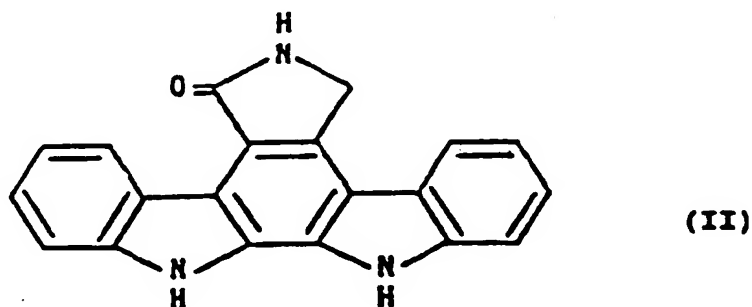
different, wherein one of the radicals X or Y stands for hydrogen and the other of the two radicals represents a hydroxy or alkoxy group with up to 4 C atoms, provided that not all radicals R¹, R², X, and Y simultaneously represent hydrogen, and their pharmacologically innocuous salts.

2. Compounds of general formula I according to Claim 1, in which R¹ and/or R² represent methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, and n-butyl groups, as well as methoxycarbonylmethyl groups, benzyl groups, 2-methoxyethyl groups, acetyl groups, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, or 1-amino-2-propyl radical; 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylamino-1-propyl, 3-dimethylamino-2-propyl, 2-diethylaminoethyl, 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)propyl, or 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl radical; 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-piperidino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-diethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-piperidino-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, or 4-dimethylamino-3-methoxy-2-butyl radical; or 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-pyrrolidinoethyl, 3-pyrrolidinopropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, pyrrolidin-2-yl-methyl, or an N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl, piperidin-2-yl-methyl, or N-methylpiperidin-2-yl-methyl group; or a piperazinoalkyl group that is unsubstituted or substituted on the nitrogen atom with a C₁₋₄ alkyl and has 1 to 4 C atoms in the alkyl chain; or R¹ and

R^2 , together, form an unsubstituted or hydroxy-substituted butylene or propylene group.

3. Method for the preparation of compounds of general formula 1 according to Claim 1, characterized by the fact that

A) for the case in which X and Y represent hydrogen, and R^1 and R^2 are the same but do not represent hydrogen, or one of the radicals R^1 or R^2 stands for hydrogen, an indolocarbazole of formula II:



is alkylated or acylated on one or both indole nitrogen atoms, in a manner that is in fact known, in the presence of one or two equivalents of a base with one or two equivalents of a compound of general formula III

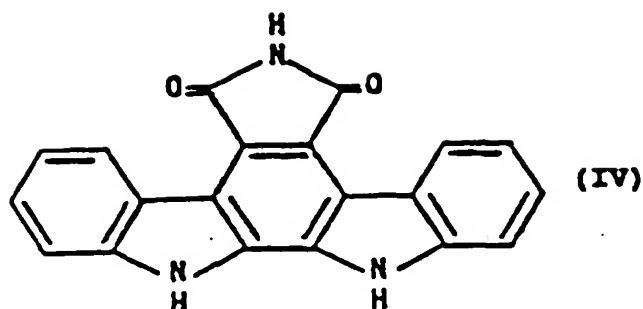
R^5-X III

in which R^5 stands for a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with

up to 6 C atoms, a haloalkyl or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl or acetyloxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, or an acyl group with 1 to 4 C atoms, and X preferably stands for a halogen, in particular iodine, bromine, and chlorine, or in which R^5-X stands for a 1,1-disubstituted 3-hydroxyazetidinium halide; or already introduced radicals R^5 are converted into the radicals R^1 or R^2 by means of hydrolysis, ether cleavage, amide formation, or reduction, or

B) that for the case in which X and Y represent hydrogen, R^1 and R^2 are different, and neither R^1 nor R^2 represents hydrogen, compounds of general formula I were prepared by the reaction of compounds of general formula I [sic], which were prepared according to method A), in which either R^1 or R^2 has one of the meanings indicated for R^5 , and the other of the two radicals R^1 or R^2 stands for hydrogen, with compounds III, in which R^5 has another of the meanings indicated for R^5 , in the presence of bases in a manner analogous to method A), and possibly one or both of the radicals with the meaning of R^5 were modified, as described in method A), to form one of the radicals R^1 or R^2 , or

C) that for the case that in general formula I, X or Y represents a hydroxy group or a C_1-C_4 alkoxy group, and the other of the two radicals is hydrogen, an imide of formula IV:



is reduced,

and compounds I, obtained according to variants A, B, or C, are converted with an acid, if desired, into their pharmacologically compatible salts.

4. Drugs with the usual auxiliary and carrier substances, containing at least one compound according to Claim 1 as an active substance.

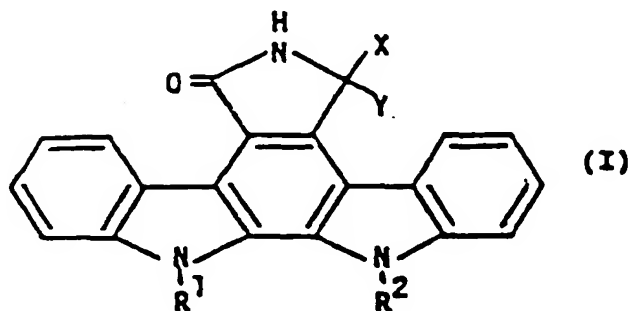
5 The use of compounds of general formula I, in accordance with Claim 1, for the preparation of drugs to treat heart and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, and hypertension, as well as inflammation processes, allergies, cancer, and certain types of degenerative damage of the central nervous system.

6. The use of compounds of general formula I, in accordance with Claim 1, to treat heart and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, and hypertension, as well as

inflammation processes, allergies, cancer, and certain types of degenerative damage of the central nervous system.

Patent claims for the following contracting states: Spain, Greece

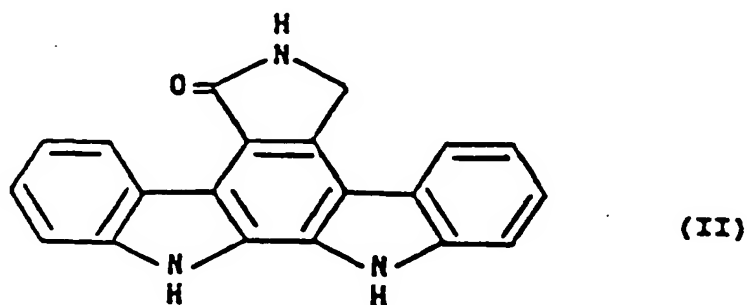
1. Method for the preparation of indolocarbazole derivatives with general formula I:



in which R^1 and R^2 are the same or different, and stand for hydrogen, a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, a benzyl group, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with up to 6 C atoms, a radical $-CH_2-CO-NR^3R^4$, in which R^3 and R^4 are the same or different and stand for hydrogen, an alkyl group with 1 to 4 C atoms, or a benzyl group, or R^1 and/or R^2 represent a haloalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl, acetyloxyalkoxyalkyl, or hydroxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, or an acyl

group with 1 to 4 C atoms; or R^1 and R^2 together represents an alkylene group with 2 to 4 C atoms, which can be substituted with hydroxy, C_{1-4} alkoxy, or amino; X and Y are either the same and both represent hydrogen, or X and Y are different, wherein one of the radicals X or Y stands for hydrogen, and the other of the two radicals represents a hydroxy or an alkoxy group with up to 4 C atoms, provided that not all radicals R^1 , R^2 , X, and Y, simultaneously represent hydrogen, and their pharmacologically innocuous salts, characterized by the fact that

A) for the cases in which X and Y represent hydrogen, and R^1 and R^2 are the same but do not represent hydrogen, or one of the radicals R^1 or R^2 stands for hydrogen, an indolocarbazole of formula II:



is alkylated or acylated at one or both indole nitrogen atoms, in a manner that is in fact known, in the presence of one or two

equivalents of a base with one or two equivalents of a compound of general formula III:

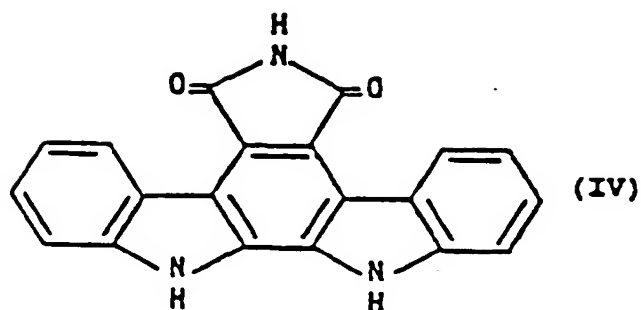
R^5-X III

in which R^5 stands for a straight-chained or branched alkyl group with 1 to 6 C atoms, an unsubstituted or substituted aminoalkyl group with up to 12 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl radical with up to 6 C atoms, a haloalkyl or alkoxyalkyl radical with up to 6 C atoms, a benzoyloxyalkoxyalkyl or acetyloxyalkoxyalkyl radical with up to 11 C atoms, or an acyl group with 1 to 4 C atoms, and X preferably stands for a halogen, in particular iodine, bromine, and chlorine, or in which R^5-X stands for a 1,1-disubstituted 3-hydroxyazetidinium halide; or the already introduced radical R^5 is converted into the radicals R^1 or R^2 by means of hydrolysis, ether cleavage, amide formation, or reduction, or

B) that for the cases in which X and Y represent hydrogen, R^1 and R^2 are different, and neither R^1 or R^2 represents hydrogen, compounds of general formula I are prepared by the reaction of compounds of general formula I, prepared according to method A), in which either R^1 or R^2 has one of the meanings indicated for R^5 , and the other one of the two radicals R^1 or R^2 stands for hydrogen, with compounds III, in which R^5 has another of the meanings indicated for R^5 , in the presence of bases in a manner analogous to method A), and possibly one or both of the radicals with the meaning of R^5 is modified, as described in method A), to form one of radicals R^1 or R^2 , or

C) that for the cases in which, in general formula I, X or Y represents a hydroxy group or a C_1-C_4 alkoxy group and the other

one of the two radicals represents hydrogen, an imide of formula IV:



is reduced,

and compounds I obtained in this way according to variant A, B, or C are converted with an acid, if desired, into their pharmacologically compatible salts.

2. Method for the preparation of compounds of general formula I, in accordance with Claim 1, in which R¹ and/or R² represent methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, and n-butyl groups, as well as methoxycarbonylmethyl groups, benzyl groups, 2-methoxyethyl groups, acetyl groups, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, or 1-amino-2-propyl radical; 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylamino-1-propyl, 3-dimethylamino-2-propyl, 2-diethylaminoethyl, 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)propyl, or 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl radical; 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-piperidino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-

diethylamino-2-methoxy-1-propyl, 3-piperidino-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-methoxy-1-propyl, 3-(N-methylamino)-2-hydroxy-1-propyl, or 4-dimethylamino-3-methoxy-2-butyl radical; or 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-pyrrolidinoethyl, 3-pyrrolidinopropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, pyrrolidin-2-yl-methyl, or an N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl, piperidin-2-yl-methyl, N-methylpiperidin-2-yl-methyl group, or a piperazinoalkyl group, which is unsubstituted or is substituted with a C₁₋₄ alkyl at the nitrogen atom and which has 1 to 4 C atoms in the alkyl chain; or R¹ and R² together form an unsubstituted or hydroxy-substituted butylene or propylene group.

3. The use of compounds of general formula I, in accordance with Claim 1, for the preparation of drugs to treat heart and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, and hypertension, as well as inflammation processes, allergies, cancer, and certain types of degenerative damage of the central nervous system.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.